

394 妊娠 32 週未満で分娩となった PROM 症例における新生児合併症と周産期要因に関する検討

大阪府立母子医療センター

峯川亮子, 竹村昌彦, 大村 元, 森根幹生, 前田洋一, 太田行信, 武田 卓, 水谷隆洋, 末原則幸

【目的】妊娠中期での PROM は早産の大きな要因である。妊娠 32 週未満に分娩となった PROM 症例における新生児の予後と合併症を調査し、周産期要因との関連を知ることを目的とした。【方法】1987 - 1997 年の間に当センターで破水後 24 時間以後に妊娠 32 週未満で分娩となった PROM について、児の肺低形成、死亡、神経学的後障害の発生頻度を調査し、破水から分娩までの時間、在胎日数、絨毛膜羊膜炎(CAM)等、主な周産期要因との関連について後方視的検討を行った。PROM 症例では原則として子宮収縮抑制剤および予防的抗生剤が使用された。尚、多胎、先天異常は除外した。【成績】症例は 292 例で、児の死亡は 6.8%、後障害は 10.9%であった。新生児合併症としては、呼吸窮迫症候群 10.9%、脳室内出血II度以上 10.2%、肺低形成 3.1%などがあった。産科合併症は、胎児仮死 23.2%、子宮内感染 15.7%、胎盤早期剥離 5.1%などであった。病理学的に CAM と診断された症例は 79.2%であった。児の死亡、後障害と、破水から分娩までの時間との間には有意な相関が認められ、在胎 26 週以上で児の死亡、後障害は 20%以下となった。肺低形成の発生頻度との間には関連はなかった。【結論】preterm PROM 症例において妊娠期間の延長を図った場合、在胎週数によらず肺低形成が増加する可能性がある。しかし、26 週未満の早い週数の症例に対しては、感染や胎児仮死などの合併症に留意しつつ、妊娠期間の延長を図ることが児の長期的予後の改善に有効であると考えられる。

★395 新しい選択的 $\beta 2$ 受容体刺激薬の妊娠ヒツジにおける子宮収縮抑制作用ならびに母胎の循環代謝系に与える影響の検討

キッセイ薬品工業(株) 開発研究部*, 北海道大

木口純好*, 松田直, 日下剛, 岡嶋 覚, 長和俊, 岸田達朗, 奥山和彦, 赤羽増夫*, 藤本征一郎

【目的】高度な $\beta 2$ 受容体選択性を有する KUR-1246(KUR) の子宮収縮抑制作用ならびに母胎の循環代謝系に与える影響を妊娠ヒツジを用いて解析する。【方法】対象は妊娠 118~127 日の Suffolk 種妊娠ヒツジ 10 頭 ($81.4 \pm 1.4 \text{ kg}$, $m \pm \text{SE}$)。母獣の頸動静脈, 大腿静脈, 胎子の腹部大動脈, 下大静脈, 羊水腔にカテーテルを留置して慢性実験系(術後 72 時間以上)を作成し実験を行った。実験-1: KUR ($0.003 \sim 1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, 30 分毎に 3 倍量, 3 時間) を母獣に持続静注し ($n=5$)。母獣および胎子の心拍数, 平均動脈圧, 血液ガス, 血中の糖, insulin, 乳酸, 遊離脂肪酸, 電解質, KUR 濃度 (HPLC 法), 羊水中 KUR 濃度の経時的变化を対照群(生食投与, $n=5$) と統計学的に比較した (repeated measures ANOVA, Dunnett's test)。実験-2: 母獣に oxytocin (OXT) を持続静注 ($1 \text{ mU}/\text{kg}/\text{min}$) して子宮収縮 (>100 Montevideo 単位) を誘発した後, KUR ($0.001 \sim 0.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, 30 分毎に 3 倍量, 3 時間) を投与して ($n=4$)。実験-1 と同様に対照群 ($n=3$) と比較した。【成績】実験-1: 血中 KUR 濃度の上昇にともなう母獣の心拍数増加 ($p < 0.001$) 以外に循環パラメータに変動はなく、他には β 受容体を介する項目のみに有意 ($p < 0.001$) の変化を認めた (母獣の血糖, 乳酸, insulin, 遊離脂肪酸濃度の上昇, K, Ca 濃度の低下, 胎子の血糖, 乳酸, insulin 濃度の上昇, K 濃度の低下)。胎子血羊水中 KUR 濃度は測定感度 ($0.1 \text{ ng}/\text{ml}$) 以下であった。実験-2: KUR は OXT 誘発子宮収縮を用量依存性に抑制し, ED50 値 ($0.003 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) の投与量では母獣胎子ともに心拍数, 平均動脈圧をはじめとする各検討項目に有意な変動は認められなかった。【結論】KUR は高度な $\beta 2$ 受容体選択性を示し, 新世代の切迫早産治療薬としての高い有用性と安全性が示唆された。

396 LPS 誘導マウス早産モデルを用いた COX-2 選択的阻害剤の早産予防機序に関する検討

富山医薬大

酒井正利, 米田 哲, 種部恭子, 斎藤 滋

【目的】周産期医療が進歩した現在においても、未だ絨毛羊膜炎が原因とされる早産に対する有効な治療法はない。我々は、大腸菌由来菌体成分 LPS によるマウス早産モデルを用い、COX-2 阻害剤 (Celecoxib) が早産予防効果を有することを見出した。今回、Celecoxib が早産を予防する作用機序について cytokine, prostaglandin (PG) 産生に着目し、検討した。【方法】1) 妊娠 15 日目の雌マウスに LPS を腹腔内投与し、19/20 (95%) に早産が生じるモデルを用い、Celecoxib 10mg を LPS 投与の 1 時間前に経口投与し、早産率が 3/10 (30%) に減少するモデルを作成した。2) LPS 投与後 1, 4, 10 時間でマウスを屠殺し、血液, 子宮, 胎盤を採取した。3) L 群 (LPS 単独投与), C 群 (LPS + Celecoxib 10mg 投与) における血漿中 TNF- α , IL-1 β , IL-6 濃度, 子宮組織中の PGE2, PGF2 α 濃度は ELISA 法で、子宮・胎盤での COX-2 発現は免疫組織染色法を用いて比較検討した。【成績】1) 血漿中の TNF- α , IL-1 β , IL-6 濃度は L 群, C 群間で差を認めなかった。2) 子宮組織中の PGF2 α 濃度 (pg/mg uterus) は、C 群の LPS 投与後 4, 10 時間でそれぞれ 6.0 ± 4.4 , 2.6 ± 1.7 であり、L 群の 25.5 ± 11.4 , 19.3 ± 11.3 に比して有意に ($p < 0.01$, $p < 0.05$) 低下していた。PGE2 濃度も同様に C 群で有意に ($p < 0.05$, $p < 0.05$) 低下していた。3) COX-2 は L 群で卵膜, 子宮筋層に強く発現していたが、C 群ではその染色強度は共に抑制されていた。【結論】Celecoxib が卵膜・子宮筋での COX-2 誘導を抑制し、さらに子宮組織における PGE2, PGF2 α 産生を抑制することにより、LPS 誘導マウス早産を予防することが判明した。以上より Celecoxib が絨毛羊膜炎による切迫早産の新しい治療法になりうる可能性が示唆された。